FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 22

Contribution à l'Étude de la Fièvre Boutonneuse

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

LE 29 MARS 1955

par

FRATACCI Jean
Né le 28 Mai 1928, à Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse :
MM. PIÉRI, *Président*
RANQUE
RECORDIER
RAYBAUD

Imprimerie F. BOJARDI
1, Rue Louis-Grobet
MARSEILLE

1955

Contribution à l'Étude de la Fièvre Boutonneuse

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N°

Contribution à l'Étude de la Fièvre Boutonneuse

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

LE 29 MARS 1955

par

FRATACCI Jean

Né le 28 Mai 1928, à Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

MM. PIÉRI, *Président*
RANQUE
RECORDIER
RAYBAUD

Imprimerie F. BOJARDI
1, Rue Louis-Grobet
MARSEILLE

1955

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen : G. MORIN **Assesseur :** J. DELPHAUT

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MM. AUBARET, AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, RIMATTEI, ROCHE, ROGER.

Chargé de cours honoraire : M. TIAN

Secrétaire Principal : J. COMTE **Bibliothécaire :** Mlle PERRIN

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie Médicale	DERRIEN
Chimie Analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie expérimentale	DE VERNEJOUL
Clinique Dermato-syphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système Nerveux	POURSINES
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER J.
Clinique des Maladies des Voies digestives et de la Nutrition	N...
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine Préventive	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	CARCASSONNE
Pathologie interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans chaire	ROUX

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BOURRET
DONNET
GREBUS
MERCIER Jacques
MOURGUE
LISSITSKY

AGREGES EN EXERCICE

MM. APPAIX
BERNARD
CREMIEUX
GRANJON
HENRY
LAMY
LAVAL
LENA
MARONNEAUD
MONGES H.
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT
VAGUE

AGREGES LIBRES

MM. BERTHIER
DOR
FIGARELLA
IMBERT
RECORDIER

Chargés des fonctions de Maîtres de Conférences

Anatomie Pathologique ..... M. PAYAN
Botanique et Cryptogamie ..... M. BERNARD P.
Histologie ..... M. STAHL

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique Urologique ..... M. CHAUVIN

A MES PARENTS,

A MES AMIS,

A MES MAITRES,

TERMINOLOGIE

A la lecture des traités de pathologie exotique anglais, américains, italiens et français, ce que les auteurs marseillais nomment « Fièvre Boutonneuse » a de nombreux synonymes :

Marseilles fever
Mediterranean exanthematic fever
Escharo nodular fever
Eruptive mediterranean fever
Benign non diffusible dermo typhus
Tick born typhus fever
Tick typhus
Tick spotted fever
Carducci's disease
Febbre exantematica mediterranea
Fièvre boutonneuse pourprée
Fièvre du littoral méditerranéen
Fièvre exanthématique du type boutonneux.

Il est évident qu'un tel flot de synonymes ne peut que jeter le trouble dans l'esprit de celui qui se penche sur ce problème. Aussi, semble-t-il raisonnable d'uniformiser toutes ces dénominations. Nous proposons donc :

— pour les auteurs américains et anglais, la terminologie de boutonneuse fever ;

— pour les auteurs italiens, celle de febbre boutonnosa ;

— et pour les auteurs français, celle de Fièvre Boutonneuse.

De même, il semble raisonnable de remplacer la dénomination de Tick bite fever par celle de Fièvre Boutonneuse. En effet, quels sont les critères permettant de différencier ces deux affections ?

— Peut-on invoquer des critères épidémiologiques ? La Fièvre Boutonneuse et la Tick bite fever ont la même répartition géographique ;

— Peut-on invoquer des agents vecteurs différents ? certainement pas, puisque ce sont les mêmes, en partant de Rhipicephalus sanguineus pour arriver à Haemaphysalis laechi ;

— Les rickettsies sont-elles différentes ? non, car celles-ci sont observées comme Rickettsia Conori dans la position intranucléaire et ont les caractères pathologiques, expérimentaux et sérologiques de Rickettsia Conori ;

— Est-ce alors la transmission à l'animal qui donnera des résultats différents ? l'inoculation au cobaye donnera les mêmes symptômes que ceux observés avec la Fièvre Boutonneuse. c'est-à-dire fièvre et périorchite. Enfin, la symptomatologie ne permet aucune différenciation, de même que la bénignité du pronostic ; le traitement lui-même donne les mêmes résultats et est identique à celui de la Fièvre Boutonneuse.

Une conclusion s'impose donc : la Tick bite fever et la Fièvre Boutonneuse ne sont qu'une seule et même maladie.

Pélissier également a réuni à Brazzaville 20 observations d'une nouvelle rickettsiose qu'il désigne sous le vocable de Fièvre rouge congolaise. A la lecture de la symptomatologie de ces cas cliniques on est frappé par la ressemblance avec la Fièvre Boutonneuse. Le vecteur est aussi Rhipicephalus sanguineus et le réservoir de virus le chien. De plus, cette affection est bénigne comme la Fièvre Boutonneuse. L'individualité de la Fièvre rouge congolaise ne semble donc pas être confirmée par les 20 observations de Pélissier qui ne sont en somme que des cas de Fièvre Boutonneuse.

REPARTITION GEOGRAPHIQUE

L'adjectif de méditerranéen pour la Fièvre Boutonneuse n'a plus actuellement raison d'être. « La Fièvre Boutonneuse, disait Lemaire, est une maladie mondiale ». Son assertion est entièrement confirmée et dans ces dernières vingt années, on a signalé cette affection sur presque tous les continents.

Nous n'insisterons pas sur la répartition dans les pays méditerranéens, mais néanmoins nous signalerons sa présence :

A Chypre : Partelidès, en 1948, met en évidence 1 cas de Fièvre Boutonneuse.

En Palestine : Steinitz, en 1948, rapporte pour la première fois 7 cas.

En Espagne : Perepez Palau, dans la province de Taragone, en a observé 12 cas de 1941 à 1948.

En Cyrénaïque : Bartone décrit 1 cas de Fièvre Boutonneuse en 1951.

En ce qui concerne les régions voisines, il convient de citer la présence de cette rickettsiose :

En France :

— à Arcachon où Hamart en a observé 18 cas, de 1943 à 1946, Bonis en a rapporté également 1 cas en 1949 ;

— En Bretagne, Breuil, Lafferre et Mollaret identifient cette rickettsiose dans le Finistère chez un militaire ;

— dans l'Oise, Fouquet et Morin notent 1 cas survenu à Neuilly-sur-Thelle en 1950 ;

— à Paris, en 1952, Martin et Maroger relatent une observation de Fièvre Boutonneuse autochtone qui a une valeur quasi expérimentale, car la malade en question a été contaminée à Paris même. En effet, la malade n'a pas quitté la Seine depuis un an ainsi que son chien qui va tous les jours au Bois de Boulogne. Cet animal était porteur de nombreuses tiques identifiées comme étant des Ripicephalus sanguineus et il avait

présenté 2 mois avant la contamination de sa maîtresse un épisode morbide.

Le *Portugal* connaît très bien cette Rickettsiose où de nombreux cas s'y déclarent chaque année. La Fièvre Boutonneuse y a été décrite pour la première fois en 1917 par Delfin Pinheiro qui l'avait baptisée pintador (tache-douleur), nom que sa clientèle rurale modifia et qui devint pintadeira.

Si maintenant nous tournons nos regards vers l'Est, on notera la présence de la Fièvre Boutonneuse :

En *Roumanie* où Combiesco après avoir observé à Constanza plusieurs cas de la maladie en 1932, rapporte en 1949 le résultat de ses investigations : en effet, il a injecté des broyats de tiques Rhipicephalus sanguineus récoltées sur les chiens de Constanza à des cobayes et a montré que ces derniers accusent une maladie fébrile accompagnée parfois de vaginalite.

En U. R. S. S. :

— en Crimée, Korshunova, Petrova et Piontkoskaya ont isolé en 1947 la rickettsie de la Fièvre Boutonneuse sur des adultes de Rhipicephalus sanguineus ramassés sur des chiens ;

— dans l'Est Sibérien, Preobrashenski décrit cette fièvre à tiques ;

— dans la province de Krasnoyarsk, située en Sibérie Centrale, Korshunova décrit une rickettsiose analogue à la Fièvre Boutonneuse. Le réservoir de virus serait le spermophile ;

— dans la province de Khabarovsk, Shkosbatov a mis en évidence un virus isolé de Dermacentor silvarum et qui injecté au cobaye a donné des réactions identiques à celles de la Fièvre Boutonneuse.

En ce qui concerne l'Afrique, la distribution est plus complète. En dehors des régions bordant la Méditerranée, la Fièvre Boutonneuse est signalée :

en A. O. F. : Koch et Holstein rapportent un cas de fièvre africaine à tiques qui s'est produit à Bobo Dioulasso (Haute-Volta) en 1948 : à la lecture de la description clinique cette fièvre à tiques s'avère être une Fièvre Boutonneuse ;

— Au Togo également, les médecins coloniaux ont observé en 1945 le premier cas de Fièvre Boutonneuse ;

En A. E. F. :

— au Moyen Congo, les auteurs coloniaux signalent une fièvre exanthématique à tiques se rattachant expérimentalement à la Fièvre Boutonneuse ;

— au Cameroun, Dezest nous montre en 1953 une série de 36 cas à l'hôpital de Yaoundé ;

— en Oubangui Chari, Le Gac et Giroud rapportent en 1952 une fièvre exanthématique du type boutonneux ;

Au Congo Belge : Rodhain et Barlovatz font en 1945 l'histologie de l'escarre de la Fièvre Boutonneuse de la région de Maniema ;

— au Ruanda Urundi, Jadin a isolé en 1953 un virus rickettsien du type boutonneux pourpré.

En Afrique Portugaise, Teindeiro rapporte en 1948 des cas de Fièvre Boutonneuse.

Au Kenya, à Mombasa, Dick et Lavis ont observé en 1945 240 cas d'une affection rickettsienne qui, sérologiquement et expérimentalement est identique à la Fièvre Boutonneuse. Ils déclarent en avoir observé des cas analogues en Somalie Britannique, en Erythrée et au Soudan Anglo-Egyptien.

En Abyssinie : Ferro et Luzzi, en 1949, signalent la présence de la Fièvre Boutonneuse depuis 1939 où ils en ont observé 152 cas, 320 cas en 1941 et 395 cas en 1947 ;

— en Erythrée : Cavazzi met en évidence 5 cas de Fièvre Boutonneuse à Asmara.

A Madagascar : Nell déduit l'existence de fièvres exanthématiques à tiques du type boutonneux dont la répartition est assez large puisque les cas observés concernent la côte Est (1 cas à Mananjary), le Sud de l'Ile (1 cas observé à Tuléar), la région Ouest (1 cas à Miandrivazo).

En ce qui concerne l'Asie :

Aux Indes : Philip, en 1952, ainsi que Hugues K.N.A., Rao et S.L. Kabra estiment que la Fièvre de Megaw et Fièvre Boutonneuse ne font qu'une seule et même affection. Ils montrent aussi que Rhipicephalus sanguineus joue un rôle primordial dans la dissémination de cette Rickettsiose à Srinagar (Kashmir) ;

En Indochine : les auteurs coloniaux décrivent une rickettsiose du type boutonneux. En Cochinchine, Toumanoff et Mesnard ont mis en évidence une rickettsie chez Haemaphysalis bispinosa.

Pour les Amériques :

A la Martinique : Jolly et Di Ruggiero ont constaté en 1940 une affection exanthématique qui peut être identifiée à la Fièvre Boutonneuse.

A la Guadeloupe : en 1939, Jolly et Di Ruggiero également, signalent pour la première fois un cas de fièvre exanthématique qu'ils rapprochent de la Fièvre Boutonneuse.

Au Mexique : Bustamante, Varela et Roch, en 1952, ont isolé de la vaginale du cobaye infecté des broyats de Rhipicephalus sanguineus des éléments rickettsiformes. Ces tiques ont été prises à Morelia (Michoacan) dans la maison d'un malade mort d'une fièvre pourprée. Cette rickettsie se comporte sérologiquement et expérimentalement comme Rickettsia Conori.

Au Brésil : De Paula décrit à Minas Gerais 5 cas de Fièvre exanthématique ressemblant fortement à la Fièvre Boutonneuse.

HISTORIQUE

Conor et Bruch publient 7 observations identiques dans le Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, le 12 octobre 1910 : ils donnent à cette affection le nom de Fièvre Boutonneuse de Tunisie. Puis le 14 décembre 1910, Conor et Hayat apportent à la même Société 4 nouveaux cas et donnent de la maladie une courte description clinique : température élevée, algies diffuses, éruption de taches rosées apparaissant par poussées, sans rash, avec localisation palmo-plantaire prédominante ; l'évolution est courte et le pronostic généralement bon.

Puis cette affection tombe dans l'oubli pendant de nombreuses années et son étude ne sera reprise qu'en juin 1925 par David Olmer qui signale au Comité Médical de Marseille, quelques cas d'une infection éxanthématique épidémique de nature indéterminée. Dès lors les publications vont se succéder à un rythme rapide, à Marseille, et on peut affirmer que la Fièvre Boutonneuse est le fruit des travaux de l'école marseillaise.

C'est ainsi qu'en octobre 1925, Pieri découvre la présence d'une escarre représentant la porte d'inoculation de la maladie. Le Professeur Boinet suggéra de donner l'appellation de « tache noire » à cet escarre. Le malade chez qui cette constatation fut faite était soigné par le Docteur Brugeas.

La description clinique de cette nouvelle affection est apportée à l'Académie de Médecine par David Olmer en juillet 1927, par Boinet, Pieri et Dunan en août 1927, avec de nouvelles observations.

Mais il faut noter que l'affection était connue en Italie depuis 1920 et Carducci publia à cette époque dans la « Rivista Ospedaliere » une forme spéciale de fièvre éruptive. Filipella en 1923 publie de nouvelles observations de cette même maladie et la désigne sous le nom de Febbre eruttiva del Professor Carducci.

En 1928, Pieri et Friedheim étudient le rôle des poux et au cours d'expériences où ces insectes, enfermés dans des cages spéciales, sont nourris successivement sur des éxanthématiques

et sur des individus sains, arrivent à démontrer que le pou n'a aucun rôle dans la transmission de la maladie.

A la même époque, David Olmer entreprend des recherches sérologiques et trouve quelques agglutinations positives aux Proteus atteignant dans certains cas jusqu'à 1/1000. En janvier 1929, dans un numéro spécial du *Journal Médical Français*, les recherches récentes sont publiées. Y figurent l'étude de la répartition géographique de la maladie faite par Dunan et Godlewski ; les résultats de laboratoire par Olmer et la description clinique de la maladie faite par Boinet et Pieri.

Puis Raybaud met en évidence le rôle de la tique dans la transmission de la Fièvre Boutonneuse. Pieri et Dunan constatent la présence de ces parasites sur les malades avant l'éclosion de la maladie, en un point où devait ultérieurement se développer la tache noire. En 1930, Audibert et Battaglini décrivent la Fièvre Boutonneuse à début conjonctival tandis que Conseil et Durand font la preuve expérimentale de l'assimilation entre la fièvre du littoral méditerranéen et la Fièvre Boutonneuse de Tunisie.

Le 16 mars 1931, Pieri et Joyeux à l'issue des recherches sur la tique prouvent que cette dernière conserve le virus pendant l'hiver ; ils présentent les résultats de leurs travaux à l'Académie des Sciences. A la même époque David et Jean Olmer montrent que les sujets ayant eu la Fièvre Boutonneuse sont réfractaires à une nouvelle inoculation de sang virulent et que leur sérum protège les sujets sains contre l'inoculation du virus.

Claude et Coste démontrent la transmissibilité d'homme à homme de la Fièvre Boutonneuse par inoculation de sang de boutonneux ; ils utilisent cette fièvre éxanthématique bénigne comme agent pyrétothérapique dans la paralysie générale.

Le 4 mars 1932, Blanc et Caminopetros, dans les Archives de l'Institut Pasteur de Tunis, poursuivent l'étude épidémiologique et expérimentale. Caminopetros et Brumpt identifient sur les frottis de la vaginale du cobaye des rickettsies de petite taille qu'ils dénomment Rickettsia Blanci, puis Rickettsia Conori.

Lors du premier Congrès International d'Hygiène de Marseille, la Fièvre Boutonneuse est mise à l'ordre du jour. On y trouve les communications de Nicolle, Pieri, Mosinger, Gaud, Franchini, Sepet, Joyeux, Canavo, Olmer, Pecori et Sampietro.

En 1933, Aubaret, Jayle, Mastier et Guillot montrent les inoculations conjonctivales de la Fièvre Boutonneuse, décrivent les neuro-rétinites et les névrites optiques et révèlent que certaines taches noires ne s'extériorisent pas par une éruption, confirmant ainsi l'existence des formes inapparentes de Nicolle.

Pieri et Mosinger, le 14 septembre 1935, dans la *Presse Médicale*, publient l'étude anatomique de la papule boutonneuse.

Puis on voit la répartition géographique de la Fièvre Boutonneuse s'accroître progressivement. En 1937, elle est signalée en Indochine par Nos et Goutron ; à Conakry par Blanc, Goirand et Baltazard ; en 1938, au Sénégal par Peltier et Carrière.

Dans les années d'après-guerre, ce sont surtout les auteurs coloniaux français, comme Le Gac et Noury qui étudient cette maladie, tandis que Giroud et ses collaborateurs entreprennent une large expérimentation de Rickettsia Conori.

Enfin Pieri et Mosinger viennent de démontrer que le cobaye inoculé de virus boutonneux peut faire des formes inapparentes, c'est-à-dire que l'histologie miscroscopique des différents organes d'un cobaye apparemment sain montre que celui-ci a subi en réalité une affection grave.

On ne saurait terminer l'historique de la Fièvre Boutonneuse sans mentionner un grand nom, celui de Charles Nicolle. Nous rapporterons ici ce qu'en disent Violle et Pieri dans leur livre intitulé : « Les Maladies Méditerranéennes ». « Ce savant génial a tout vu, tout compris de cette maladie et en a immédiatement fixé la place nosologique. Cette affection naissante lui a permis aussitôt de créer ce groupe des fièvres éxanthématiques qui gravitent autour du typhus historique. Il a centralisé toutes les recherches, donnant aux uns et aux autres, en des directives destinées à rester sans retouche les plans de travail, la marche à suivre vers la vérité : ce fut le chef de file autour duquel se groupèrent tous les chercheurs. Il réalisa l'unité de commandement de tous ceux qui, à Athènes, à Tunis, à Rabat, à Paris, à Marseille, en Italie ou ailleurs, travaillaient autour de cette affection pour la faire connaître au Monde Médical.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Une découverte essentielle a été faite dans ces dernières années en ce qui concerne l'anatomie pathologique de la Fièvre Boutonneuse. C'est ainsi que Pieri et Mosinger viennent de démontrer que le cobaye faisait parfois, à l'inoculation, des formes inapparentes mises en évidence par ces recherches récentes. En effet, après avoir expérimenté sur de nombreux animaux et avoir étudié sur coupe les différents organes des cobayes, ces auteurs ont montré la présence des lésions suivantes :

— *Au niveau de la rate* on trouve que les corpuscules de Malpighi sont fortement hypertrophiques sans présenter des centres germinatifs. Ils comportent de nombreux histiocytes. D'assez nombreux noyaux lymphocytaires et histiocytaires sont pycnotiques. La pulpe rouge est caractérisée par la présence d'innombrables histiocytes surchargés d'hémosidérine et disposés en amas ou en travées. Le pigment hémosidérinique est aussi en grande partie libre. L'on voit des phénomènes d'érythrophagie. La distinction entre les sinus spléniques et les travées de Billroth est rendue difficile. On note une vasodilatation intense intéressant les veines portes, les artères hépatiques. Les veines centrolobulaires et les capillaires intertrabéculaires présentent aussi une vasodilatation intense avec amincissement considérable des travées de Remack. Les cellules hépatiques présentent un cytoplasme finement vacuolaire. Les noyaux cellulaires sont souvent pycnotiques et offrent une taille très variable. Dans le cytoplasme de certains éléments, il existe du pigment jaune. On note aussi une absence d'inclusions cytoplasmiques ou nucléaires particulières. Les cellules de Kuppfer sont souvent turgescentes et peuvent contenir du pigment hémosidérinique. Dans les espaces intertrabéculaires, il existe également des lymphocytes et des polynucléaires souvent éosinophiles.

Il n'y a pas d'infiltrats péri-portobiliaires.

— *Au niveau des reins*, outre une vasodilatation marquée, on relève des processus de glomérulite avec turgescence du floculus et tuméfaction de certaines cellules de revêtement de la capsule de Bowman et de tubulite avec rares pycnoses et pigmentation du pôle basilaire de nombreux néphrocytes.

— *En ce qui concerne le pancréas*, on note de la péripancréatite et la pancréatite interstitielle se manifeste par de la vasodilatation, de l'œdème et une abondante infiltration d'histiocytes, de lymphocytes, de plasmocytes et de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles.

— *Pour les cortico-surrénales*, la glomérulaire est peu distincte. La fasciculée interne est formée de travées disloquées avec, par endroits, des aspects pseudocanaliculés. Le cytoplasme est homogène. La fasciculée interne est formée de travées épaisses à cellules volumineuses présentant également un cytoplasme homogène. Dans la réticulée, il existe de nombreuses cellules pigmentées,

— *Dans la médullo-surrénale*, la veine centrale est fortement distendue. Dans la zone de contact avec la cortico-surrénale, on note des îlots de cellules rondes. De nombreuses cellules phéochromes présentent un aspect clair vacuolaire et des noyaux pycnotiques qui traduisent un hyperfonctionnement.

— *Au niveau de l'hypophyse*, dans le lobe antérieur, il existe une vasodilatation marquée. Le parenchyme glandulaire présente de nombreux éléments à noyau pycnotique. On note une prédominance de volumineuses cellules éosinophiles. Dans la fente hypophysaire, il existe des cellules desquamées. La neurohypophyse est constituée de pituicytes volumineux et contient de nombreux corps hyalins.

Pieri et Mosinger ont donc démontré les formes inapparentes du cobaye. Ces animaux inoculés avec le virus de la Fièvre Boutonneuse ne présentent aucun des signes habituels de l'infection, c'est-à-dire une poussée thermique et une périorchite. Ces animaux apparemment sains, sacrifiés, présentent cependant au niveau de tous leurs parenchymes, les signes histologiques d'une infection grave.

ETUDE DU VIRUS

De nombreux travaux ont été faits sur Rickettsia Conori.

En ce qui concerne SA MISE EN ÉVIDENCE, GIROUD indique une méthode permettant d'isoler les rickettsies des bactéries acido-résistantes et des tissus.

Il se sert de mousses et d'émulsions. Pour obtenir les mousses, il emploie l'appareil de Dognon et turbo agitateur, soit sans adjonction de réactifs moussants, soit avec de tels réactifs (flotol, huile de pin). Les résultats obtenus sont peu intéressants, les rickttsies pouvant soit se retrouver dans le liquide résiduel sans y être pour cela à l'état pur, soit être mélangées à la mousse des premières minutes.

Pour les émulsions, si on agite quelques minutes un broyage de poumon de souris avec des huiles, comme l'huile de parafine, d'arachide et de pin, ou avec des dérivés terpéniques, comme le terpinolène birectifié, et ceci suivant des proportions données, on constate que les rickettsies se réunissent dans le liquide sous-jacent où elles sont à l'état pur ; les débris cellulaires sont retenus dans l'émulsion. De plus, lorsqu'on met une goutte de liquide sur une lame, les rickettsies se localisent à son pourtour ce qui facilite encore leur identification.

GIROUD a pu mettre en évidence des rickettsies dans du tissu pulmonaire même après quinze centrifugations. Il a constaté également que les bactéries et les rickettsies se collectent dans le liquide sous-jacent ; par contre, les bacilles acido-résistants demeurent toujours dans l'émulsion, même s'ils sont ajoutés à doses massives au produit examiné.

WOLFF décrit UNE NOUVELLE COLORATION DES RICKETTSIES.

Il emploie deux solutions mères, A et B.

A est composé de :

Bleu de méthylène officinal 1 g
Eau 75 g

B est composé de :

Permanganate de potasse 1,50 g
Eau 75 g

A et B sont mélangées, ce qui donne un dépôt et la solution est décolorée.

Ensuite le mélange est placé au bain marie bouillant pendant trente minutes, jusqu'à dissolution du précipité et recoloration de la solution en bleu violet foncé. On filtre et on refroidit. Wolff utilise une troisième solution qui est de l'éosine en solution aqueuse au 1/1000. Les frottis de péritoine et de rate sont fixés pendant trente secondes à l'alcool méthylique. On colore dans la première solution, c'est-à-dire le résultat du mélange des solutions A et B et ceci pendant quinze secondes ; on rince à l'eau du robinet jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de fuite de colorant. On colore alors par la solution d'éosine pendant quinze secondes. On rince, on recolore par la première solution pendant quinze secondes. On rince, on sèche verticalement, sans éponger ni sécher à la flamme.

Les résultats sont : les noyaux des cellules et des rickettsies se colorent en violet foncé, le cytoplasme en bleu ardoise.

Formes adoptées par les rickettsies :

Giroud et Panthier en étudiant la Fièvre Boutonneuse ont remarqué un cycle évolutif dont la terminaison est la rickettsie et le point de départ le corps initial. C'est ainsi qu'ils distinguent plusieurs formes et nous commencerons par les :

— *Rickettsies bacilliformes :*

Elles adoptent cette forme lorsqu'elles peuvent végéter dans les tissus. C'est la forme de multiplication rapide mais peu résistante. Si on les inocule dans le derme du cobaye, elles provoquent une intense lésion locale. Par voie péritonéale, elles donnent des maladies importantes. C'est sous cette forme que les rickettsies se reproduisent dans les milieux de culture. Ce sont aussi de bons antigènes.

— *Les corps granuleux :*

Leur volume est très variable (de 1 à 5 microns). Ce sont de véritables agglutinats de rickettsies parasitant les cellules. Ils se rencontrent chez les animaux lorsque le virus ne domine pas l'hôte, par exemple le lapin injecté par voie pulmonaire et dont on n'a pas diminué la résistance.

— *Les corps homogènes :*

Ce sont des billes de 1 à 2 microns situées dans le protoplasme, et se développent chez des animaux qui ont résisté à l'infection. Des corps homogènes identiques peuvent être mis en évidence avec le phénomène de Pfeiffer obtenu par le vibrion cholérique chez le cobaye.

— *Les enclaves centrées par un corps punctiforme :*

Elles se colorent en rose avec le Macchiavello, alors que les rickettsies le sont en rouge rubis. Elles ont une dimension de 1 à 2 microns et peuvent remplir toute la cellule. Ce sont elles

que l'on voit au début de l'adaptation d'une souche au poumon de souris.

— *Les éléments punctiformes :*

Par passage, ils redonnent des rickettsies bacilliformes. Ils ont 1/10 de micron, et on les trouve dans les organes pendant les périodes d'adaptation des virus, par exemple au cours des passages de souris blanches à souris. Un sérum antirickettsien donne aux dépens de suspensions de rickettsies bacilliformes ces mêmes éléments in vitro.

Giroud pose une conclusion importante à son travail : les formes que peuvent prendre les rickettsies sont fonction de leur végétabilité dans les tissus qu'elles parasitent.

Mais comment se développent les rickettsies dans les cellules qu'elles parasitent ?

Giroud et Gaillard ont étudié ce problème.

Rickettsia Conori détermine chez le cobaye une culture intense dans le péritoine, la rate et la vaginale. Sa culture est facile, si bien qu'il est possible d'obtenir une cellule contaminée sur deux ou trois. Quels sont les types de cellules parasitées ? Ce sont surtout celles qui dérivent du système réticulo-endothélial depuis la grande cellule réticulaire jusqu'à l'histiocyte et au moncyte ; les petits lymphocytes sont plus rarement intéressés, les polynucléaires le sont d'une façon tout à fait exceptionnelle. Ces derniers phagocytent les rickettsies lors d'infections massives quand l'éclatement des cellules mononuclées a libéré dans le liquide intercellulaire leur charge en rickettsies.

Quelles sont ensuite les modifications visibles dans les cellules du système réticulo-endothélial ?

La rickettsie est un parasite strict de la cellule vivante et la cellule parasitée devra fournir les éléments nécessaires à la multiplication de l'agent contaminant.

C'est ainsi que l'on a assisté à une condensation du cytoplasme dont la teinte, au May-Gruenwald-Giemsa, passe du bleu pâle au bleu violet foncé et à l'intérieur de cette masse violette apparaissent de nombreux points roses, éléments qu'on doit considérer comme la première manifestation des rickettsies dans la cellule. Au Macchiavello ces points sont rouge vif et le cytoplasme est bleu et nuageux. La membrane cytoplasmique est bien nette ; le cytoplasme devient orangé, la teinte étant uniformément répartie au condensée en masses plus ou moins volumineuses. Dans d'autres cellules, le cytoplasme est criblé de vacuoles non colorées par le Giemsa, remplies d'une substance souvent colorée en rose pâle par le Macchiavello. Entre ces vacuoles qui donnent à la cellule un aspect en nid d'abeille, on voit le même pointillé, plus foncé au Giemsa. Dans l'intervalle

des vacuoles on remarque des masses orangées par la coloration du cytoplasme différentielle de Shorr. Puis les vacuoles se fondent entr'elles et on obtient la grande cellule à noyau aplati et rejeté à la périphérie par le développement d'une grande vacuole unique occupant toute la cellule, le cytoplasme primitif n'apparaissant que sous forme d'un mince croissant bleu de part et d'autre du noyau. Cette vacuole est pleine de rickettsies dont la morphologie est très diverse : bâtonnets droits, ou peu incurvés, éléments à coloration bipolaire ressemblant à de petites pasteurelles, formes très longues avec granulations. Les rickettsies remplissent totalement la vacuole ou s'orientent à la périphérie. Il s'agit de véritables kystes de rickettsies pouvant se séparer du noyau et éclater, déversant leur contenu dans le milieu interstitiel. Dans d'autres cas, la cellule parasitée n'a pas de vacuoles, mais est pleine de rickettsies groupées en colonies plus ou moins volumineuses. Par la coloration de Shorr, on peut voir sur un même frottis toutes les teintes intermédiaires entre les masses orangées et la différenciation en rickettsies vraies colorées en bleu violet pâle. Tout se passe donc comme si les rickettsies prenaient naissance aux dépens de la matière cytoplasmique de la cellule hôte.

Nous envisageons maintenant quelques problèmes soulevés par la virulence de ce parasite.

Nous commencerons par les recherches sur la diffusion de Rickettsia Conori chez le cobaye.

Noury a inoculé le virus à des cobayes et il prélève à intervalles variés le sang des animaux (3 cm3 par ponction cardiaque) ou le cerveau des cobayes infectés, les prélèvements sont échelonnés sur une période variant de dix minutes à quarante-huit heures. La rapidité de diffusion est très grande puisque les résultats sont positifs dès la dixième minute. Noury a réuni ses travaux dans le tableau suivant :

Temps	Nombre de cobayes	Résultats positifs
10 mn	4	1
1 h	1	0
6 h	2	1
24 h	2	1
48 h	1	1

Cette rapidité d'apparition du virus dans le système vasculaire permet d'expliquer certaines contaminations de laboratoires.

La virulence du germe peut être accrue ; les auteurs Bell et Pickens ont étudié la toxicité de douze souches de rickettsies du groupe boutonneux pourpré. Elles sont cultivées sur œuf et on inocule ensuite le liquide de centrifugation après broyage à

des souris Swiss de 21 à 30 g. On obtient dans des conditions précises la mort de la souris en vingt-quatre heures avec un syndrome toxique : dyspnée, prostration, asthénie et convulsions. Trois facteurs permettent d'obtenir une toxicité élevée :

1° La date de la mort de l'œuf, les embryons morts trop tôt étant peu toxiques ;

2° La dose inoculée à l'œuf, la richesse de la culture lui étant parallèle du moins jusqu'à une certaine valeur.

3° Surtout la durée d'incubation de l'œuf post-mortem, le maximum de toxicité et de culture est obtenu de trente-six à quatre-vingt quatre heures après la mort de l'œuf. Le mélange à volume égal de la dose mortelle d'antigène et de sérum dilué en progression géométrique, avec lecture vingt-quatre heures après l'inoculation à la souris, montre une neutralisation qui n'existe pas avec les sérums normaux humains ou de cobaye, ni avec les sérums de convalescents de typhus épidémique ou murin. On retrouve cette neutralisation avec les sérums de convalescents de rickettsioses du groupe ou de vaccinés et qui apparaît expérimentalement trois semaines après la vaccination.

La virulence du germe peut être abaissée : Giroud diminue le nombre des rickettsies virulentes par dessication. Il opère avec une souche de typhus murin mais ses résultats peuvent être identifiés à ceux qu'on obtiendrait avec une souche de Fièvre Boutonneuse. Il dessèche sur chlorure de potassium à 15° du tissu pulmonaire riche en rickettsies. Il obtient une baisse de virulence de 1000 fois. Si on emploie la lyophilisation selon la technique de Flosdroff et Mudd (les ampoules chargées de broyat pulmonaire, environ 300 mg par ampoule, puis congelées dans un mélange de neige carbonique et d'alcool absolu, sont fixées sur la tuyauterie de la pompe à vide. Entre le produit à congeler et le corps de pompe est intercalé un condensateur plongé dans un mélange réfrigérant à —100°. Dès la congélation, un vide de l'ordre de 1/100 est fait et les ampoules sorties du réfrigérant), on obtient une baisse de 100 fois. Selon la technique de Mac Farlane la baisse n'est plus que de 50 fois. Le pouvoir de fixer les agglutinines d'un sérum étalon n'est pas modifié quelle que soit la technique utilisée.

Winston H. Price *s'est attaqué au problème de l'analyse des facteurs intervenant dans les variations de virulence des rickettsies.* En effet, il a remarqué que chez le cobaye l'inoculation de rickettsia rickettsi, qui fait partie du groupe boutonneux pourpré, permet suivant les souches une gradation en quatre parties pour la virulence. La souche qu'il nomme R a un maximum de concentration de 300 doses léthales (D.L.), 100 D.L. dans le cerveau et le cœur et de 300 D.L. dans le sang. Les souches S, T et U présentent un maximum de 1 à 3 D.L. seulement dans le cerveau et le cœur et de 10 D.L. dans le sang.

Il est évident que les doses des différentes souches injectées sont identiques entre elles, et W. Price affirme même que le nombre de rickettsies injectées pour ces différentes souches est identique, un comptage au microscope électronique ayant été fait. Les passages du virus sur Haemaphysalis leporis palustris, tique du lapin, les passages sur Dermacentor Andersoni n'augmentent ni ne diminuent la virulence pour le cobaye. Par contre les passages sur rate d'écureuil diminuent la virulence et c'est ainsi que si on part d'une souche R on obtiendra une souche S après huit à treize passages ; si cette souche peu virulente est inoculée au cobaye et qu'on fasse plusieurs passages sur rate, la souche virulente initiale est obtenue. D'autres auteurs indiquent que la virulence de certaines souches de rickettsia rickettsi peut être augmentée par un passage sur homme. On peut déduire donc que la virulence de rickettsia rickettsi pour le cobaye peut être modifiée par passages sur animal mais non par multiplication dans leurs hôtes arthropodes.

Price envisage ensuite le phénomène de réactivation. Des femelles de Dermacentor Andersoni furent nourries sur des cobayes infectés avec 1000 D. L. de la souche R. Après la ponte, les nymphes et les larves furent nourries aussi sur des cobayes infectés. Les adultes furent laissés un mois à la température de la pièce, puis ensuite à 6° C pour cinq mois. Ceux-ci furent ensuite broyés et leurs suspensions furent titrées sur œuf. Ces suspensions contenaient 1000 D.L. pour 1/2 millimètre cube, ce qui représente 1000 fois le nombre de rickettsies nécessaires pour donner au cobaye une fièvre élevée. Cependant quand vingt cobayes furent inoculés avec la suspension contenant les 1000 D.L., quatre montrèrent une légère fièvre pendant deux jours et seize n'eurent aucun symptôme.

Les rickettsies peuvent être réactivées en laissant les tiques à 37° pendant quarante-huit heures ou en effectuant un passage sur embryon de poulet. Après cette réactivation une dose de 1 à 10 D.L. donnera les symptômes caractéristiques de la maladie. On entreprit cinquante expériences différentes portant sur cinq cent cinq cobayes et sur cinq mille tiques.

La phase avirulente fut aussi retrouvée dans les œufs, les larves et les nymphes de tiques infectées en laboratoire. Les autres expériences ont montré que la réactivation n'est fonction ni d'une sélection, ni d'une mutation, ni d'un facteur inhibiteur dans les suspensions de tiques qui empêchent la maladie chez le cobaye, mais du fait qu'il y a assez de rickettsies pour immuniser, mais pas assez pour donner une infection.

La différence dans la virulence des souches est probablement due à une différence dans leurs enzymes. Bovarnick et Wisseman ont retrouvé une partie du cycle de Krebs chez les Rickettsies Mooseri. Toutes les souches purifiées oxydent

— les glutamates,
— les pyruvates,
— les ketoglutarates,
— les succinates, fumarates, malates et oxalacetates. L'oxydation des pyruvates et glutamates est augmentée par l'addition de phosphates inorganiques. Il apparaît que chez Rickettsia Rickettsi l'oxydation des matériaux cellulaires est couplée à une phosphorylation, comme il en est dans les autres types de cellules. Quand les glutamates sont oxydés, les succinates accumulent en présence de malonates. Bien qu'aucune oxydation n'ait lieu si on ajoute des citrates, isocitrates ou cis aconitates, l'addition de pyruvate ou d'oxalacetate aboutit à l'accumulation de citrates en présence de fluoroacetate, coenzyme A, adenosine triphosphate coenzyme I, lipoïc acid et glutathion. Si ce résultat est prouvé par les expériences futures, il sera prouvé du même coup qu'un acide tricarboxylique entre dans le métabolisme des rickettsies.

Bien que les préparations de rickettsies purifiées par le procédé de la celite et de l'albumine montrent que ces dernières contiennent des phosphatases et autres activités enzymatiques, le traitement de telles préparations par un antisérum provenant de la culture sur jaune d'œuf, annulent ces activités enzymatiques, laissant seulement les réactions du cycle de Krebs. Des préparations de rickettsies purifiées à un degré tel qu'aucun matériel de parasite ne puisse être détecté contiennent les acides pentose nucléïque et désoxyribonucléïque.

Un point est important à signaler également en ce qui concerne l'étude de Rickettsia Conori : c'est la démonstration par Giroud des mutants.

Il a été frappé par le fait que les sérums de Fièvre Boutonneuse de la région de Cazeaux agglutinaient à des taux élevés la souche murine. Cette question a été reprise complètement avec deux souches provenant de Tunis et de Brazzaville. La souche d'A.E.F. présentait un pouvoir pathogène plus grand.

Les rickettsies de la boutonneuse se présentent sous forme d'éléments trapus, intensément colorés et ne cultivant qu'en petit nombre. Par passage en tissu pulmonaire, la morphologie change et elles deviennent fines, moins colorées et cultivent en abondance. Elles ressemblent alors à des rickettsies du type murin et ont perdu leur propriété de cultiver dans les noyaux. Les lapins inoculés font des anticorps vis-à-vis de souches murines authentiques. La même souche mais de filiation différente passée de cobaye à œuf et cultivée dans la cavité vitelline de l'œuf se comporte d'une manière différente. Les suspensions de Rickettsia Conori ne sont plus agglutinées par les souches murines, mais elles le sont par la souche boutonneuse.

Giroud conclut que par passage sur poumon de souris ou

sur membrane vitelline de l'œuf de poule, Rickettsia Conori de trapue devient fine morphologiquement, ne cultive plus dans le noyau ; au point de vue antigénique, suivant que la souche passe en culture sur souris ou sur œuf, elle devient murine ou reste boutonneuse.

ETUDE DE L'AGENT DE TRANSMISSION

ET

DES RESERVOIRS DE VIRUS

La biologie de Rhipicephalus sanguineus sera envisagée dans ce chapitre.

La tique demande pour son évolution une certaine température. En effet, l'œuf sphérique de 0,6 mm. de diamètre environ, a un temps d'éclosion variable avec la température ambiante :

— à 12° il faut 75 jours,

— à 30° 16 à 22 jours seulement. En juin, il faut 27 jours avec une température de 24° et c'est ainsi que dans la nature la durée d'éclosion varie de 7 jours à quelques mois. La larve qui en sort est hexapode et survit de 153 à 253 jours à jeun à 15° ; à 12° sa survie n'est plus que de 97 jours. Si le jeûne continue, la larve tombe à l'état de vie ralentie. La mue dure 2 à 8 jours à 30° et ne se produira qu'après repas. La nymphe octopode qui lui succède demeure 3 à 10 jours sur son hôte, puis mue. Cette nouvelle mue n'est elle aussi possible qu'après repas. Pour Nuttal, elle dure 11 à 12 jours à 30° et donne naissance à l'adulte sexué. C'est cet adulte qui porte suivant les régions de nombreux noms locaux : ricin, poux des bois, lagas à Toulouse ; pat dans l'Aveyron ; en Provence, on distingue la grosse femelle repue ou langaste, du petit mâle que l'on nomme berbezein. La tique supporte le jeûne pendant près de deux ans, dit Nuttal, mais trouve vite un hôte où elle vit pendant 2 à 3 semaines. La larve, la nymphe et le mâle adulte ont peu de besoins alimentaires. La femelle, au contraire, passe son temps à manger et augmente ainsi quinze fois son volume. C'est pendant son repas qu'a lieu l'accouplement et l'incubation des œufs. Elle quitte alors son hôte pour aller pondre dans un lieu sombre un nombre considérable d'œufs : 1.000 à 3.000. Elle ne survit que quelques jours après la ponte.

En ce qui concerne le parasitisme pour l'homme : pour être

parasité, il faudra se mettre à sa portée par hasard ou professionnellement, ou. lui permettre de s'introduire chez soi par l'intermédiaire du chien. C'est Rhipicephalus sanguineus qui se trompe parfois d'hôte et pique l'homme et non pas le chien qui passe ses tiques à l'homme. La tique est virulente à tous les stades évolutifs, le virus est même héréditaire chez elle, mais c'est la larve qui joue le rôle le plus important dans la transmission. L'adulte est un animal sédentaire dont le rayon d'action n'excède pas quelques mètres ; cependant Rhipicephalus sanguineus a une répartition mondiale, régions tropicales et tempérées.

D'autres tiques peuvent etre incriminées pour la transmission de la Fièvre Boutonneuse.

En France, il faut citer :

— *Dermacentor reticulatus* dans le Centre,
— *Ixodes canisuga* dans le Nord.

En U.R.S.S., la transmission se fait par Dermacentor sylvarum, Haemaphylasis concinna pour la Sibérie. En Crimée, la transmission a lieu par :

— *Dermacentor nuttali,*
— *Haemaphylasis cinnabarina punctata,*
— *Dermacentor marginatus.*

Aux Indes, on incrimine Rhipicephalus haemaphisaloïdes et en Indochine, Haemaphylasis bispinosa.

En Afrique, il faut signaler :

— *Haemaphylasis leachi,*
— *Rhipicephalus simus,*
— *Rhipicephalus appendiculatus,*
— *Amblyomma hebraeum, Boophilus decoloratus.*

A La Martinique, la Fièvre Boutonneuse semble transmise par la « bête rouge des Antilles » que Senevet a déterminée comme étant d'une espèce voisine de Trombicula brumpti d'Argentine et de Trombicula irritans d'Uruguay.

Expérimentalement Rickettsia Conori peut être introduite sur les puces Xenopsylla cheopis et Ctenocephalus canis par repas sur un cobaye infecté. La puce reste virulente toute sa vie, mais ne l'est pas héréditairement. La piqûre ne transmet pas le vírus, lequel n'apparaît pas non plus dans les déjections. On a pu également obtenir *l'infection artificielle du pou de corps* par voie anale et coelomique. Les passages sur ces insectes ne font pas perdre la virulence des souches. Les rickettsies injectées par voie anale se multiplient dans les cellules stomachales du pou de façon telle que l'épithelium se détache de sa base puis cette même évolution après 4 à 6 jours s'étend à tout l'intestin moyen ; ces débris

se rassemblent dans l'estomac. Rickettsie Conori se multiplie rapidement et se maintient indéfiniment au cours des passages.

Nous aborderons maintenant la question des RÉSERVOIRS DE VIRUS.

Le rôle du chien comme réservoir de virus momentané est établi. Mais le chien n'est pas le seul réservoir de virus, car nombreuses sont les espèces qui servent d'hôte à Rhipicephalus sanguineus. La tique est très ubiquitaire. Elle vit sur un grand nombre d'espèces animales. En effet, PIÉRI et JOYEUX ont démontré le rôle de réservoir de virus du lapin, car ils ont obtenu expérimentalement des manifestations fébriles survenant toutes du treizième au quinzième jour, mais sans éruption, et inoculant à l'homme des triturats de tiques recueillies sur des lapins, DURAND et LAIGRET ont mis en évidence le rôle de réservoir de virus pour la gerbille et le rat blanc qui transmettent par inoculation de leur sang ou de leurs organes contaminés, la maladie expérimentale à l'homme.

Le mérion sauvage renferme des rickettsies en assez grand nombre au niveau de ses vaginales qui sont toujours un peu congestionnées et présentent un exsudat léger même quand il n'y a pas de vaginalité visible de l'extérieur.

BLANC et CAMINOPETROS considèrent la spermophile comme récepteur également. On peut voir dans cette réceptivité un caractère commun à la Fièvre Boutonneuse et la fièvre tachetée des Montagnes Rocheuses, le facteur de gravité étant conditionné uniquement par le genre de réservoir de virus.

Si nous récapitulons, nous voyons que les espèces animales considérées comme réservoir de virus comprennent vingt-sept mammifères dont quelques commensaux de l'homme, comme :

— le chat, le mouton, la chèvre, le bœuf, le buffle, le chameau, le cheval ;

— quelques animaux sauvages comme le rat, la souris, l'écureuil, le spermophile, mérion, le singe ;

— trois oiseaux et un reptile.

La tique elle-même peut cumuler les fonctions de vecteur et de réservoir de virus.

La multiplicité et la vitalité des vecteurs, la multiplicité des réservoirs de virus montrent les possibilités d'extension de cette infection. La Fièvre Boutonneuse est non seulement une maladie mondiale mais aussi une maladie d'avenir.

DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

Des travaux originaux ont été accomplis durant ces dernières années en ce qui concerne le diagnostic de la Fièvre Boutonneuse. Nous les citerons ici.

Nous commencerons par analyser la proposition de Giroud qui *différencie les divers types de rickettsies par simple inoculation à l'animal et dans l'œuf.*

Nous résumerons toutes ces données en un tableau synoptique qui facilitera la compréhension. Auparavant, quelques explications au sujet des souches employées.

On reconnaît actuellement cinq types de rickettsies chez l'homme. Pour le groupe boutonneux pourpré, Giroud a employé six souches : souches de Durand, Boisseau (Athènes) ; tiques de Tunis, Giroud, canine de Brazzaville, *Rickettsia acari.* Pour le groupe épidémique, neuf souches : Tunis, Rabat de Ch. Nicolle, H. S. P. souche africaine, W. de Varsovie, K de Paris, Rubura, N 5, deux souches d'Addis Abeba. Pour le groupe murin, onze souches : une mexicaine de Mooser, Tunis Port I, T M C 3, Wilmington, six de l'Oubangui, Pereire B 6, Hersé E 6, Yassesse H 6, Bampll 16, Songhè U 7, Imbert Y 5. Pour le groupe de la fièvre Q : souches Italie, Nils-Mile, Bangui. Pour le groupe oriental : souches Karp, Seeranghu, Wolf.

Les résultats obtenus sont les suivants (voir tableau).

	SOURIS	COBAYE	ŒUF
FIEVRE BOUTONNEUSE	Cultive mal sur le poumon, mais après adaptation culture abondante. Par voie péritonéale, culture faible, rate peu augmentée, la voie intrapéritonéale donne une splénomégalie considérable.	Intrapéritonéal donne une orchite, rickettsies dans les frottis de vaginale. Difficulté de conserver les souches.	Adaptation à l'œuf difficile.
GROUPE EPIDEMIQUE	Cultive électivement au niveau du poumon.	Par voie intrapéritonéale donne température à 40° pendant 8 jours : réaction scrotale ; mort en 20 jours en hyperthermie. Réaction thermique 6 jours après l'inoculation.	Rickettsies de grande taille.
GROUPE MURIN	Cultive électivement dans le péritoine ; animal de choix pour différencier la souche murine de la souche épidémique.	Infection générale, mort si inoculation sous-cutanée.	Rickettsies de petite taille.
FIEVRE Q	Pas de culture pulmonaire, l'injection intrapéritonéale donne une culture intense dans la rate, le péritoine et le foie.	Culture dans le péritoine, foie, vaginale ; fragilité intestinale donne des perforations.	Culture dans l'œuf excellente.
GROUPE ORIENTAL	La voie intrapéritonéale donne réaction ganglionnaire au niveau de la zone d'inoculation, exsudat péritonéal abondant, filant.	Au premier passage, les frottis donnent des cellules réticulaires grandes avec cytoplasme perforé en nid d'abeille.	

En présence d'une fièvre exanthématique, il faut pratiquer une réaction de Weil Félix.

Giroud et Vargues dans les cas douteux, pour obvier aux insuffisances de cette réaction, conseillent de faire pratiquer par un laboratoire spécialisé une agglutination rickettsienne et ils exposent le *problème de la valeur et des limites de la réaction d'agglutination des rickettsies.* Il est aisé de fabriquer des sérums antirickettsiens avec les animaux courants. La meilleure technique consiste à injecter des rickettsies virulentes dans la peau du lapin ; un poumon de souris infecté est mis en suspension dans 20 cm3 de solution tampon à pH = 7,6 ; vingt boutons intra-dermiques sont faits sur les flancs à raison de 1 cm3 par injection ; en 10-15 jours, on obtient des taux d'agglutination dépassant 1/10.000. Ces sérums sont mis en présence d'une suspension rickettsienne. Pour ces suspensions, on emploie des cultures sur poumon de souris : un poumon très riche en rickettsies mis dans 20 cm3 d'eau physiologique formolée à 2/1000, et élimination du tissu par décantation à 4° pendant 6 jours. La réaction d'agglutination sert à différencier entre elles les diverses rickettsies. Mais, parfois, des sérums de malades ont des taux à peu près égaux pour deux ou trois espèces. Dans ces cas, les coagglutinines non spécifiques sont aussi fortes que les agglutinines spécifiques. On sait que ni le chauffage, ni le vieillissement, ni l'adjonction de substances telles que l'aleuxine n'augmentent les taux spécifiques. Dans ces cas, il est nécessaire d'étayer le diagnostic sur les arguments cliniques et épidémiologiques.

On peut donc concevoir deux sortes d'antigènes rickettsiens :

— l'un superficiel, soluble, commun aux différentes espèces rickettsiennes et libéré précocement dans l'organisme (antigène de groupe) ;

— l'autre somatique, interne, spécifique, serait l'antigène d'espèce.

Des raisons théoriques peuvent aussi expliquer les cas de non spécificité de la réaction : alors que pour les agglutinations bactériennes, les laboratoires ont des souches standards, pour les rickettsies, on ne dispose que de souches récoltées au hasard de l'expérimentation ; ces souches entretenues sur animaux ne sont pas toujours bien fixées et ceci est surtout vrai pour les souches boutonneuses de conservation délicate. De même, lors des premiers passages, l'agglutinabilité des rickettsies se montre variable et il faut une conservation prolongée sur animal pour avoir une fixation des caractères antigéniques : ainsi une souche boutonneuse isolée en A. E. F. n'a pu être diagnostiquée sérologiquement qu'après plusieurs passages sur cobayes et souris.

Dans les cas douteux, il sera donc utile de faire pratiquer par un laboratoire spécialisé une agglutination rickettsienne avec

une suspension présentant des caractères antigéniques assez polyvalents. Une fois le diagnostic de rickettsiose posé, deux ou trois échantillons de sérum prélevés à huit jours d'intervalle serviront à établir l'espèce rickettsienne en cause. Dans 80 % des cas, la réponse donnée sera précise, mais on ne peut dire qu'elle sera infaillible ; elle devra être, pour cela, soumise à l'examen critique de la clinique et de l'épidémiologie.

Les tests cutanés sont utilisés également pour le diagnostic des rickettsioses majeures (typhus épidémique, typhus murin, groupe boutonneux, pourpré, fièvre Q, groupe oriental).

En effet, on sait que l'inoculation dans la peau d'un animal de suspensions de rickettsies provoque une réaction locale proportionnelle à la dilution du produit employé. Chez un animal adulte à derme épais, l'inoculation virulente évolue de la façon suivante : après une réaction œdémateuse, la culture locale des rickettsies entraîne la formation d'un nodule provoqué par l'infiltration dense où les polynucléaires dominent. A tous les étages du tissu dermique, les vaisseaux sont dilatés et l'endothélium est tuméfié. Les réactions nodulaires sont nettes à partir du quatrième jour et atteignent 20 à 40 m/m. Si la dose est minime et qu'ainsi la nécrose ne survienne pas, la peau devient furfuracée et la zone du nodule reste glabre pendant assez longtemps. Si on emploie un produit dans lequel les toxines rickettsiennes sont libérées soit par le gel, soit par une extraction, on constate que dans les 24-48 heures, une lésion locale importante se forme sans qu'un nodule lui succède. Ce sont là les réactions constatées au cours des primo-infections. Si on réinocule un animal, on constate que, pendant 20 jours, les réactions de réinoculation sont nulles, comme si la peau avait le pouvoir d'arrêter les rickettsies ou comme si les rickettsies, au lieu de rester localement arrêtées par l'afflux leucocytaire, diffusaient sans l'intervention des histiocytes. Après le vingtième jour, les réactions de seconde inoculation peuvent de nouveau évoluer et sont plus intenses, plus rapides. Ces tests cutanés sont applicables à l'homme, typhique en évolution ou ancien typhique.

Comment prépare-t-on les antigènes nécessaires ?

Pour les souches épidémiques, murines ou boutonneuses, on utilise un poumon de souris broyé en eau physiologique légèrement tamponnée, formolée à 2 o/oo (20 cm3). La purification se fait par décantation à 4° pendant 8 jours. Pour les souches boutonneuses, il serait préférable d'adapter la souche à la membrane vitelline de l'œuf de poule. Pour la fièvre Q, on utilise des antigènes cultivés sur membrane vitelline, ou des broyages d'organes convenablement dilués en liquide formolé et terpinolène ou dérivés terpéniques.

Quel est le comportement des anciens typhiques à l'injection intra-dermique d'un antigène épidémique ? On obtient une papule d'urticaire de 10 à 15 m/m de diamètre pouvant s'entourer

d'un érythème fugace. Elle ne dure qu'une demi-heure à une heure, puis on constate une petite tache érythémateuse au point d'inoculation. Vers la cinquième heure apparaît un placard érythémateux avec infiltration du derme sous-jacent. Chez les individus témoins, cette réaction ne dépasse pas 4-5 m/m, mais chez des sujets sensibles, elle peut atteindre 40 à 50 m/m. Le maximum de la réaction se voit vers les vingt-quatrième ou quarante-huitième heures. Elle disparaît vers la soixante-douzième heure et laisse la place à une ecchymose légère. Cette lésion peut servir à évaluer l'allergie du sujet vis-à-vis de l'antigène ; on peut même mesurer volumétriquement cette réaction par la formule R × 2H, R étant le rayon moyen du nodule en millimètres et H sa hauteur (la hauteur est égale au plissement de la peau au niveau du nodule diminué du plissement normal, le tout divisé par 2).

Le comportement des typhiques au cours de la maladie est différent. En effet, pendant la période d'évolution, il se produit un phénomène d'extinction et au moment du taux maximum des agglutinines spécifiques, la réaction intra-dermique présente sa phase maxima d'extinction. Cette période correspond aussi à la phase croissante et maxima des anticorps neutralisants. Ce n'est que 30 jours après l'infection, environ, qu'apparaîtra un test positif d'hypersensibilité, au moment où les agglutinines diminuent et où le test de neutralisation des rickettsies est moins fortement positif. Les limites de l'interprétation de la réaction sont précises. Au cours d'un typhus bénin ou évoluant chez un sujet vacciné, la réaction positive peut s'établir assez rapidement. Après un typhus grave, ce n'est qu'un ou deux mois après l'infection que la réaction allergique peut devenir positive. Par contre, la durée de positivité peut être très longue. Cette durée de la réaction allergique s'explique facilement par le fait que le sujet garde, dans un recoin de son organisme, l'antigène infectant et peut ainsi provoquer la formation d'anticorps donnant des réactions sérologiques positives. En effet, vingt ans après, un diagnostic de typhus peut encore être pratiqué.

Les tests peuvent être faits en association ; Giroud utilise quatre antigènes : épidémique, murin, boutonneux, fièvre Q, faits en même temps dans le derme des deux avant-bras à la dose de 0,1 cm3.

L'intérêt d'une telle réaction est surtout épidémique ; elle permet, grâce à sa sensibilité, de mettre en évidence la présence ou l'absence d'anticorps à de tels antigènes. Sa positivité pendant un temps très long, permet d'en faire un bon test rétrospectif, de même que les constatations de laboratoire permettent d'affirmer que ceux qui présentent de telles réactions positives à de tels antigènes présentent aussi une immunité absolue pendant la période où ils réagissent.

Cette méthode a permis à Giroud de tester de nombreux

individus; notamment des Africains ; chez ces derniers, les tests d'hypersensibilité vis-à-vis du groupe boutonneux pourpré sont positifs dans 122 cas sur 246, soit 49 %. De même, il a pu montrer que suivant les régions, c'est tel ou tel antigène en combinaison qui provoque des réactions spectaculaires : les chasseurs de rongeurs (Bambari) réagissent surtout aux antigènes murin-boutonneux ; les chasseurs de buffles et d'antilopes réagissent surtout aux antigènes épidémique-murin-boutonneux, tandis que les villageois sont positifs à l'antigène Q seulement.

CLINIQUE

L'étude clinique de la Fièvre Boutonneuse a été faite d'une façon complète et définitive dans le livre de Henri Violle et Jean Piéri, intitulé : les maladies méditerranéennes.

Certains points cependant demandent à être repris, car de nouvelles constatations ont été faites. En ce qui concerne la *tache noire ou escarre d'inoculation* découverte en 1925 par Piéri et Boinet, Janbon et Chaptal, sur 26 cas de fièvre boutonneuse, ne l'ont relevé que 15 fois seulement, ce qui fait que 42 % de sujets n'ont pas de porte d'entrée apparente. L'escarre cutanée siège avec prédilection aux membres inférieurs et ils ont relevé les points suivants : dos du pied 1 cas, cheville 2 cas, jambe 2, cuisse 1, pli inguinal 1, abdomen 1, doigt 1, coude 1, aisselle 1.

Chez un malade, il s'agissait d'une escarre double, en page de livre, siégeant sur l'avant-bras et le bras droit symétriquement, de part et d'autre du pli du coude, les deux lésions venant exactement en contact dans la flexion de l'avant-bras.

Ils estiment, en outre, que l'adénopathie satellite et la lymphangite intermédiaire doivent être intégrées dans la description complète de la lésion d'inoculation. Le diagnostic d'orientation à la phase pré-éruptive doit être basé sur l'ensemble constitué par :

— la tache noire,

— le cordon lymphatique,

— l'adénite.

La tache ne représente que la phase terminale de la lésion. Les aspects initiaux appartiennent à la période d'incubation et au début de la période fébrile ; ils peuvent être divisés en quatre stades successifs :

— tache rouge vif, initiale,

— phlyctène à contenu clair,

— flétrissement et dessiccation de la pellicule épidermique laissant après sa chute,

— la tache noire de Boinet et Piéri. Seule, cette dernière est observée à la phase active de la maladie.

Hamart signale, après avoir observé à Arcachon une tache noire atypique à l'endroit de la piqûre de la tique, un petit bouton rouge avec un peu de sérosité jaune sèche au sommet, comme un petit furoncle.

A la lecture des observations de Fièvre Boutonneuse des auteurs coloniaux on trouve, dans 80 % des cas, une tache noire située dans la région génitale aussi bien chez l'homme que chez la femme et, chez l'homme, avec plus de prédilection au niveau du scrotum. Nous pensons, pour notre part, que l'explication de ce fait est toute simple : l'infection évolue dans des pays chauds où les rites vestimentaires se résument au short pour le blanc et au pagne pour l'autotochtone. C'est au niveau de ce short ou de ce pagne que la tique s'accrochera et étant donné qu'il n'y a pas d'autres vêtements pour permettre une progression quelconque, elle y restera et piquera à ce niveau.

Nous citerons *deux formes cliniques intéressantes :*

— les formes graves de la Fièvre Boutonneuse du Cameroun :

Dezest, à l'hôpital de Yaoundé, a observé 35 cas de Fièvre Boutonneuse, dont quatre en particulier ont eu l'évolution clinique d'une maladie grave. Le diagnostic de Fièvre Boutonneuse semble certain car, expérimentalement, Dezest a obtenu chez le cobaye une réaction scrotale et mis en évidence des rickettsies intranucléaires dans la vaginale.

D'autres formes graves sont signalées par Janbon et Martin : ils ont observé une thrombose coronarienne mortelle à la convalescence d'une forme de sévérité moyenne, chez un homme âgé, mais qui n'avait jamais présenté, jusqu'alors, la moindre manifestation clinique de sclérose artérielle.

De même Marc, de Béziers, communique l'observation d'un malade de soixante-seize ans, chez lequel l'infection a évolué normalement avec un excellent état général : en fin de lysis, aggravation en quelques heures et mort.

Saussol, de Molière-sur-Cèze, rapporte le cas d'une femme de cinquante et un ans, atteinte de Fièvre Boutonneuse après avoir étiqué son chien. Au sixième jour, s'installe un état typhique avec :

— délire,

— langue rôtie,

— cœur mou et assourdi,

— encombrement des bases.

Elle est admise dans un service hospitalier, mais la mort survient rapidement.

— Thiodet et Dumazer signalent une Fièvre Boutonneuse à rechute : il s'agit d'une femme habitant La Redoute, dans la

banlieue d'Alger. La maladie eut les symptômes classiques, mais au onzième jour de l'évolution, alors que l'éruption s'était estompée, une nouvelle poussée éruptive se produisait, plus importante que la première et qui devait persister plusieurs jours. Au quinzième jour, après un lysis assez rapide, la température regagnait la normale, mais dès le lendemain elle s'élevait de nouveau et ce n'est que vingt-et-un jours après le début des accidents, que la guérison s'affirmait définitive.

Les complications de la Fièvre Boutonneuse sont nombreuses.

Parmi les observations rapportées durant ces dernières années, nous relèverons quelques cas originaux.

— De Paula, au Brésil, décrit quatre cas de Fièvre Boutonneuse dont un s'est compliqué de vésicules sur le palais et d'ulcères blancs au niveau de la muqueuse de la face interne des joues. Cette complication particulière doit être rapprochée du cas observé par les auteurs marseillais, Monges et Recordier, qui publient dans le *Marseille-Médical* de 1939, un cas de Fièvre Boutonneuse à début atypique, puisque la porte d'entrée est conjonctivale et qui s'est accompagné d'une ulcération du voile du palais.

— Le Gac et Giroud rapportent un cas curieux : celui d'une gangrène des bourses, consécutive à une Fièvre exanthématique du type boutonneux chez un Africain de l'Oubangui-Chari. Dix jours après une attaque sévère, alors que la température du malade redevenait normale, la partie la plus basse du scrotum se gangréna et, quelques jours après, un morceau se détacha et mit à nu les testicules. Cette gangrène fut attribuée à une thromboartérite rickettsienne, du type habituellement associé à l'infection par *Rickettsia Prowazecki* et extrêmement rare dans la Fièvre Boutonneuse. La tache noire n'a pas pu être mise en évidence mais, par contre, la réaction de fixation de complément avec *Rickettsia Conori* a été positive à 1/60.

— Les complications pulmonaires semblent fréquentes tout au moins dans les pays chauds. C'est ainsi que Bartone signale, en Cyrénaïque, un cas de Fièvre Boutonneuse qui se compliqua d'une pleurésie hémorragique et d'une phlébite de la veine fémorale gauche. La réaction de Weil Félix commença à être positive le onzième jour ; l'agglutination au *Proteus* 0 × 19 atteignit 1/1000, mais tomba à zéro après sept semaines.

Le Gac et Giroud attirent l'attention sur les pneumopathies des rickettsioses du groupe boutonneux pourpré des pays tropicaux. Ils distinguent les manifestations pulmonaires précoces apparaissant dès le début, se traduisant par la congestion des bases et qu'on peut imputer à la défaillance cardiaque, à la myocardie (elles disparaîtront par conséquent en même temps que l'atteinte cardiaque), des complications tardives qui se manifes-

tent avec plus de fracas et évoluent sous la forme de pneumonie ou de broncho-pneumonie, mais qui ne constituent que des épiphénomènes où la rickettsiose réveille et stimule la virulence d'un pneumocoque saprophyte. Envisageant les rickettsioses du groupe boutonneux, Le Gac et Giroud ont été amenés à observer des réactions sérologiques positives vis-à-vis de l'antigène boutonneux chez des sujets n'ayant présenté qu'un tableau clinique assez lointain de celui de la Fièvre Boutonneuse :

— sans tache noire,

— sans escarre d'inoculation, mais présentant des manifestations pulmonaires.

En décembre 1951 et janvier 1952, une épidémie a sévi dans l'Ouham (Oubangui-Chari). Aux trois villages : Markounda, Bokoreta et Menda, il y a eu 39 cas et 26 décès. Le médecin et l'administrateur venus soigner ces cas présentent, à leur tour, un épisode fébrile avec exanthème suivi, quinze jours après, par un épisode pulmonaire : fièvre, toux, expectoration sanguinolente ; ces deux cas ne font que reproduire les 39 autres cas et tous deux réagissent aux antigènes du groupe boutonneux pourpré. A Bollembé (Lobaye), en novembre 1951, nouvelle épidémie avec épisodes pulmonaires : fièvre, toux et expectoration sanglante. Sur 36 cas, on signale 20 décès ; les sérums des malades agglutinent le boutonneux dans 40 % des cas. Les complications pulmonaires dues aux rickettsioses qui, en zone tempérée ne se rencontrent que rarement chez les vieillards, sont donc très fréquentes dans les pays chauds. Elles sont graves et entraînent la mort dans 75 % des cas. Les causes favorisantes de telles complications sont particulièrement importantes : déficience alimentaire, variations climatiques avec écarts de 20° pour des sujets presque nus.

— Les complications oculaires sont nombreuses et ont fait l'objet déjà de nombreux travaux. Nous signalerons cependant deux nouveaux cas de rétinite :

— Un observé par André et Beauschesne à Toulon.

C'est une Fièvre Boutonneuse qui se complique au quinzième jour d'une rétinite du pôle postérieur à droite (œdème maculaire), avec scotome paracentral en quadrant inférieur et d'une neurorétinite de l'œil gauche (œdème papillaire). Ces troubles doivent être rattachés à des lésions d'endovascularite avec spasme surajouté de l'artère maculaire supérieure droite.

— Un observé par Moutinho, Serrao et Moura, de Lisbonne.

Ils décrivent ainsi ce cas : chez un homme de vingt-et-un ans, vers la fin d'une Fièvre Boutonneuse, la vision de l'œil droit jusqu'alors parfaite, se présente brumeuse, et le malade aperçoit de nombreuses petites taches foncées toujours dans le même secteur du champ visuel. La vision à l'œil droit est de 4/10, nor-

male à gauche. L'examen externe de l'œil droit est normal, mais dans le secteur inférieur et interne de la rétine, on observait de petites taches exsudatives, nombreuses, rondes ou ovoïdes, blanches jaunâtres. Il y a œdème de la papille. Le calibre des vaisseaux est très légèrement diminué, avec hémorragies péri-vasculaires. Le champ visuel montre un scotome relatif dans toute la zone correspondant aux lésions rétiniennes. Les symptômes objectifs sont donc caractéristiques d'une rétinite septique de Roth.

TRAITEMENT

L'avènement des antibiotiques a modifié la thérapeutique de la Fièvre Boutonneuse.

Alors qu'il était naguère purement symptomatique et ne visait qu'à lutter contre les complications lorsque ces dernières se produisaient, le traitement, actuellement, s'attaque au germe même et prévient les complications lorsqu'il est administré tôt.

Doit-on traiter toute Fièvre Boutonneuse par les antibiotiques comme le préconise Janbon ? Sans être aussi systématique, nous pensons que les antibiotiques sont nécessaires chez les vieillards et chez les autochtones africains, car chez eux les formes graves mortelles sont fréquentes, le point de départ étant leur déficience organique.

Quels sont les antibiotiques efficaces dans la Fièvre Boutonneuse ? D'après les constatations cliniques de ces dernières années, trois antibiotiques doivent être retenues :

— *L'Auréomycine*,

— *La Chloromycétine*

— *Et la Terramycine*.

— L'Auréomycine a été employée par de nombreux auteurs : Fenati rapporte les brillants résultats obtenus dans cinq cas.

Hidick et Smith, en Afrique du Sud, donnent 250 mg chaque heure pendant trois fois, 250 mg à deux heures d'intervalle pendant cinq fois, puis l'intervalle est porté à quatre, six et huit heures.

Le Gac et Rouby, en A. E. F., ont traité deux cas de Fièvre Boutonneuse : 250 mg toutes les quatre heures, la dose totale étant de 4 grammes. L'Auréomycine n'empêche pas la formation des anticorps et elle est très active expérimentalement. Son pouvoir est fortement augmenté par le B. A. L.

— La Chloromycétine, au point de vue expérimental, inhibe les rickettsies chez les animaux de laboratoire et dans l'embryon de poulet. Janbon, Bertrand et Combier ont soumis quatre cas de Fièvre Boutonneuse à ce traitement : ils donnent une dose de charge assez importante 4 grammes pendant les vingt-quatre

premières heures, puis 250 mg toutes les deux heures, arrêt du traitement au bout de trois jours. Dans les quatre cas, l'apyrexie a été obtenue en soixante-douze heures.

Moreau, lui aussi, utilise la Chloromycétine, mais suivant une autre manière : 250 mg toutes les trois heures pendant quatre jours, puis 750 mg par jour pendant trois jours. La dose totale est de 6 à 8 grammes pendant sept à huit jours. Dès la fin du premier jour, la fièvre tombe brutalement ; dès le deuxième jour, disparition des signes généraux, arrêt des poussées d'exanthème, cicatrisation accélérée de l'ulcération ; les phénomènes ganglionnaires s'estompent à partir du cinquième - sixième jour.

Fouquet et Morin ont institué un traitement par la Chloromycétine dans un cas de Fièvre Boutonneuse, à la dose quotidienne de 3 grammes et poursuivi pendant trois jours. L'action a été spectaculaire. La fièvre est tombée en quarante-huit heures, ainsi que les divers symptômes généraux. Cet antibiotique ne provoque aucun phénomène toxique.

Simon, dans sa thèse, décrit de nombreux cas traités par la Chloromycétine à la dose moyenne de 3 grammes, par prises fractionnées toutes les deux heures, continuée pendant trois à quatre jours. Il n'a jamais observé de rechute, ni de complication après qu'elle eut été administrée. Au stade précoce de la maladie, quand les carences des réactions biologiques ne permettent pas d'écarter le diagnostic de fièvres typhoïdes, la Chloromycétine conserve alors l'avantage de sa polyvalence.

— La Terramycine a été peu employée jusqu'à présent. Bertrand, Salvaing et Minvielle rapportent, en 1952, les trois premiers cas traités. L'efficacité est remarquable.

La Terramycine a également été employée sur de nombreux malades atteints de Fièvre Boutonneuse à Marseille, dans le service du Professeur Piéri. Les résultats sont satisfaisants. Ont été utilisés aussi la Chloromycétine et les sulfamidés doux : La guérison survient rapidement dans tous les cas, l'apyrexie est obtenue dans un délai variant de vingt-quatre à soixante-douze heures. On n'a pas observé de complications.

CONCLUSIONS

— Il serait raisonnable d'uniformiser toutes les dénominations concernant cette rickettsiose et de désigner la même maladie par le même nom : celui de Fièvre Boutonneuse.

— La Fièvre Boutonneuse est une maladie mondiale et l'adjectif de méditerranéenne semble donc inexact.

— On peut dire que la Fièvre Boutonneuse est l'œuvre de l'école marseillaise. La tache noire, décrite en 1925, demeure le signe majeur de cette maladie et a été adoptée par tous les auteurs mondiaux.

— Les études bactériologiques démontrent que *Rickettsia Conori* est un parasite cellulaire et se comporte comme tel. Les formes adoptées sont nombreuses et sont fonction de la possibilité laissée aux rickettsies pour leur développement par les cellules des tissus qu'elles parasitent. Les rickettsies semblent prendre naissance aux dépens de la matière cytoplasmique de la cellule hôte. Pour une même rickettsie, on peut obtenir des souches de virulence très variable ; la différence dans la virulence des souches est probablement due à une différence dans leurs enzymes. Des mutations sont observées chez *Rickettsia Conori*, morphologiquement, et au point de vue antigénique ; suivant que la souche passe en culture sur souris ou sur œuf, elle devient murine ou reste boutonneuse.

— La multiplicité des réservoirs de virus et la vitalité des vecteurs font de la Fièvre Boutonneuse non seulement une maladie mondiale, mais aussi une maladie d'avenir.

— Des recherches récentes ont été faites par Piéri et Mosinger au point de vue des formes inapparentes. Ces auteurs ont démontré que les cobayes extérieurement sains, sacrifiés, présentent cependant au niveau de tous leurs parenchymes les signes histologiques d'une infection grave. Il y a là une constatation récente qui est d'une certaine importance au point de vue épidémiologique et expérimental.

— L'évolution de la Fièvre Boutonneuse est parfois mortelle, soit du fait même de la virulence de la maladie, soit du

fait de ses complications, surtout pulmonaires, qui entraînent en Afrique Noire Française, jusqu'à 75 % de décès.

— Le diagnostic biologique de la Fièvre Boutonneuse peut être fait par simple inoculation à l'animal et dans l'œuf. Les tests cutanés peuvent aussi être utilisés, mais ils ont surtout une valeur rétrospective. Quant à la réaction d'agglutination des rickettsies, sa valeur n'est pas formelle et elle doit être soumise à l'examen critique de la clinique.

— Deux antibiotiques ont modifié la thérapeutique de la Fièvre Boutonneuse : ce sont l'Auréomycine et la Chloromycétine. Administrés tôt, ils préviennent toutes les complications.

Lu et approuvé,

Le Président : J. PIERI.

Vu et approuvé,

Le Doyen : G. MORIN.

Vu et permis d'imprimer

AIX-EN-PROVENCE, **le 12 Mars 1955**

Le Recteur : BLACHE

BIBLIOGRAPHIE

AMERICAN GEOGRAPHICAL SOC. — Distribution mondiale des Rickettsioses. **Trop. Dis.**, Bull. 1954, 788.

ANDRE et al. — Fièvre Boutonneuse compliquée de rétinite. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1952, 310.

AUBARET et GUILLOT. — Névrite optique au cours d'une fièvre éxanth. du littoral méditerranéen. **B. M. Soc. Franç. Opht.** 1933, 46, 402.

AUBARET et JAYLE. — Trois cas de Neurorétinite au cours de la fièvre éxanth. **Soc. O.N.O. Sud-Est**, Mars 1935.

AUGIER et DURANDY. — Les manifestations nerveuses au cours de la Fièvre Boutonneuse méditerranéenne. **B. M. Soc. Méd. Hôp.** Paris, 20 Nov. 1936, 1545.

BARTONE. — Phlébite et pleurésie hémorragique dans la Fièvre Boutonneuse en Cyrénaïque. **Trop. Dis. Bull.**, 1951, 28.

BASESSAY. — Fièvres exanth. par morsure de tiques. **Trop. Dis. Bull.**, 1952, 853.

BENARD et KERBAT. — Un cas de Fièvre Boutonneuse. **Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris**, 63, 29, 1947.

BERTRAND et al. — Terramycine et Fièvre Boutonneuse. **Montp. Méd., Juin** 1952, 41, 413.

BETTINARDI. — La Fièvre Boutonneuse. **Trop. Dis. Bull.** 1958, 423.

BONIS. — Un cas de Fièvre Boutonneuse authentique à Arcachon. **Jour. de Méd. de Bordeaux**, 1949, 535.

BOISSEAU. — Technique simple de conservation du virus de la Fièvre Boutonneuse. **Bull. Soc. Path. Exot.** Nov. 1938, 791.

BOISSEAU. — Fièvre Boutonneuse expérimentale chez l'homme. **Bull. Soc. Path. Exot.** 1952, 853.

BOISSEAU. — Transport à distance du virus de la Fièvre Boutonneuse conservé in-vitro. **Bull. Soc. Path. Exot.** Nov. 1931, 794.

BREUIL et LAFFERRE. — Un cas de fièvre éxanth. du littoral breton. **Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris**, 1940, 600.

BUSTAMANTE. — Nouvelle rickettsie isolée de Rhipicephalus sanguineus à Mexico. **Trop. Dis. Bull.**, Fév. 1952, 135.

CAMBESSEDES et BOYER. — A propos d'un cas de Fièvre Boutonneuse observée dans la région parisienne. **Paris Médical**, Mars 1945, 56.

CAMINOPETROS & CONTOS. — La réaction scrotale du cobaye provoquée par inoculation des tiques infectées par le virus boutonneux. **C.R. de la Soc. de Bio.** Tome 110, 344.

CAMPAN. — La Fièvre Boutonneuse à Toulouse. Sa réparttiion géographique en France. Du rôle de la tique Rhipicephalus sanguineus. Thèse Toulouse 1938, N° 104.

CAVAZZI. — Sur 5 cas de Fièvre Boutonneuse en Ethiopie. **Trop. Dis. Bull.**, 1945, 113.

CLEMENT. — La Fièvre Boutonneuse méditerranéenne en France. **Presse Médicale**, Juin 1941, 707.

COHEN. — Les Rickettsioses. **Oxford Loose Leaf Med.**, 152, chap. 16, 466.

COMBIESCO. — Sur une épidémie de Fièvre Boutonneuse observée à Constanza. **Trop. Dis. Bull.**, 1948, 1080.

D'ALLESSANDRO. — Aspect de l'épidémiologie sicilienne. **Trop. Dis. Bull.**, 1950, 571.

DE PAULA. — Typhus éxanthématique. **Trop. Dis. Bull.**, 1947, 201.

DEZEST. — Les Fièvres Boutonneuses du Cameroun sont graves. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1953, 353.

DICK & LEWIS. — Une maladie rickettsienne transmise par les tiques. **Trop. Dis. Bull.**, 1948, 328.

DUNAN. — Au sujet de l'éxanthème infectieux médical. Thèse Montpellier, 1928.

DYER. — Les maladies rickettsiennes. **J.A.M.A.**, Avril 1944, N° 17, 1165.

FENATI. — L'Auréomycine dans le traitement de la Fièvre Boutonneuse. **Trop. Dis. Bull.**, Juin 1952, 611.

FERRO & LUZZI. — Fièvre Boutonneuse en Abyssinie. **Trop. Dis. Bull.**, 1949, 344.

FEUILLETTE. — A propos d'un cas de Fièvre Boutonneuse du littoral méditerranéen observé à Paris. Thèse Paris 1939, N° 550.

FRANCO. — Etude expérimentale du scrub typhus en Sud Annam. Sensibilité du cobaye inoculé par voie péritonéale. **Trop. Dis. Bull.** 1950, 615.

FOUQUET et MORIN. — Fièvre Boutonneuse contractée dans l'Ile de France et traitée par la Chloromycétine. **Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris**, 1950, 80.

GALBRAITH. — Les Rickettsies résistant à la vitamine D. **Méd. J. Austral.**, 8 Août 1953, N° 6, 208.

GELFAND. — Un cas de Tick Bite Fever chez un Africain. **Trop. Dis. Bull.**, 1952, 611.

GIROUD. — Démonstration d'une méthode permettant la séparation des rickettsies des tissus et des bactéries acido-résistantes. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1941, 134.

GIROUD. — Parenté sérologique de la Fièvre Boutonneuse et du typhus épidémique. **C.R. Soc. Bio.**, Avril 1948, 436.

GIROUD, LE GAC, ROGER. — Au sujet des rickettsioses du groupe boutonneux pourpré et de l'agent des typhus à tiques de Sibérie. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1953, 866.

GIROUD et PANTHIER. — Evolution des rickettsies en fonction de leur végétabilité dans les tissus qu'elles parasitent. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1942, 6.

GIROUD et VARGUES. — Valeur et limites de la réaction d'agglutination des rickettsies. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1950.

GIROUD. — Diminution du nombre des rickettsies virulentes par dessication. **Trop. Dis. Bull.**, 1948, 1075.

GIROUD et al. — Les tests cutanés dans l'étude des 5 rickettsioses majeures. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1952, N° 5, 632.

GIROUD et GAILLARD. — Peut-on différencier les divers types de rickettsies par simple inoculation à l'animal et dans l'œuf. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1952, N° 6, 866.

GIROUD et al. — Développement des rickettsies aux dépens des cytoplasmes des cellules hôtes au cours de l'infection due à R. Burneti, orientalis, Mooseri, Prowazecki et Conori. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1953, N° 1, 16.

GIROUD et al. — Démonstration des mutants dans les rickettsioses et plus particulièrement pour Rickettsia Conori. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1953, N° 2, 173.

GIROUD et al. — Les pneumopathies des Rickettsioses du groupe boutonneux pourpré. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1953, N° 5, 655.

HAMART. — La Fièvre Boutonneuse méditerranéenne. Concours Méd., 14 août 1948, N° 33, 1633.

HILDICK-SMITH. — Traitement de la Tick Bite Fever par l'Auréomycine. **Trop. Dis. Bull.**, 1949, 1137.

JANBON et CHAPTAL. — Au sujet de l'escarre d'inoculation de la Fièvre Boutonneuse. **Montp. Méd.**, Oct. 1944, N° 5, 362.

JANBON et COMBIER. — Le traitement de la Fièvre Boutonneuse par la chloromycétine. **Presse Médicale**, 5 Nov. 1949, N° 70, 1036.

JOLLY et RUGGIERO. — Sur un cas de fièvre éxanthématique observé à la Guadeloupe. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1939, 705.

JONXIS et al. — Rickettsies et aminoacidurie. Lancet, 22 Nov. 1952, N° 6743, 1015.

KEISER. — Sur un nouveau cas de Fièvre Boutonneuse méditerranéenne observé à Paris. Thèse Paris, 1939, N° 1441.

KOCH & HOLSTEIN. — Un cas de fièvre africaine à tiques à Bobo Dioubasso. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1949, 343.

KORSHUNOVA. — Etiologie de la fièvre tachetée dans la Province de Krasnoyarsk. **Trop. Dis. Bull.**, 1945, 274.

LE BOURDELLE et AUJALEN. — Les Rickettsioses in Traité de Médecine, 1948, Tome 2, 520.

LE GAC et ROUBY. — L'auréomycine dans le traitement de la Fièvre Boutonneuse en A.E.F. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1950, N° 11, 678.

LE GAC et GIROUD. — La forêt équatoriale doit-elle être considérée comme une zone endémique des Rickettsioses ? Comportement des pygmées de La Lobaye, A.E.F., vis-à-vis des antigènes des typhus épidémique, murin, de la Fièvre Boutonneuse et de la Fièvre Q. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1952, N° 5, 599.

LE GAC. — Les Rickettsioses en Oubangui Chari. **Semaine des Hôpitaux**, 1951, 451.

LE GAC. — Gangrène des bourses consécutives à une Fièvre Boutonneuse chez un Africain. **Trop. Dis. Bull.**, Janv. 1952, 37.

MASTIER et JAYLE. — Complications oculaires de la Fièvre éxanthémotique. **B.M. Soc. Franç. Ophtal.**, 1935, 48, 273.

MARTIN et MAROGER. — Premier cas à Paris de Fièvre Boutonneuse autochtone. **Bull. Soc. Nat. Méd.**, Janv. 1952, N° 1-2, 13.

MONGES et RECORDIER. — Fièvre Boutonneuse à début blépharo-conjonctival avec ulcération du voile du palais. **Soc. Méd. Marseille**, Fév. 1938, in **Marseille Médical**, 1939, 543.

MONTEL. — Fièvre Boutonneuse du littoral méditerranéen 6 mois et demi après un typhus murin. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1940, N° 5, 302.

MONTESTRUC et al. — Fièvre Boutonneuse à la Martinique. Le virus boutonneux est-il transmis par la « bête rouge des Antilles » ? **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1940, N° 5, 302.

MOREAU. — La Fièvre éxanthématique boutonneuse congolaise. **Médecine Tropicale**, 1950, 301.

MOREAU. — Chloromycétine dans le traitement de la Fièvre Boutonneuse éxanthématique du Congo. **Médecine Tropicale**, 1951, 653.

MOUTINHO, SERRAO. — A propos d'un cas de rétinite septique dans la Fièvre Boutonneuse. Quelques contributions portugaises à l'étude des fièvres éxanthématiques. **Presse Méd.**, 2 Nov. 1949, N° 69, 1017.

NEEL. — Fièvre éxanthématique à tique du type boutonneux. **Rev. Colon. Méd. Chir.**, 15 Juillet 1949, N° 168, 112.

NICOLLE. — Congrès d'hygiène méditerranéenne.

NICOLLE et LAIGRET. — Extension du pouvoir immunisant des virus éxanthématiques par association de deux virus d'origine différente.

NICOLLE, LAIGRET et GIRAUD. — Passage des virus des fièvres éxanthématiques par la voie digestive chez le rat.

NICOLLE. — Recherches expérimentales sur le typhus éxanth. Annales de l'Institut Pasteur, Tome XXIV et XXV.

NICOLLE, LAIGRET et MARCANDIER. — Le rat animal réactif des typhus endémiques bénins. Longue conservation de leurs virus chez le rat. **Acad. des Sciences**, 17 Mai 1932.

NOURY. — Recherches comparatives sur la diffusion des Rickettsies sur le cobaye. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1952, N° 6, 721.

OLMER D. et J. — Fièvre Boutonneuse. Ses relations avec les autres Rickettsioses. **Marseille Méd.**, 15 Janv. 1940, N° 1.

OLMER J. — La fièvre éxanthématique de la région marseillaise. Thèse Montp., 1927.

OLMER D. et J. et AUDIER. — Les phlébites de la Fièvre Boutonneuse. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1936, 29, 457.

OLMER D. et PIERI. — Sur les cas de fièvre éxanthématique observés en période de guerre. **Marseille Méd.**, 1940, 21.

PAJANACCI. — Les acquisitions récentes sur la Fièvre Boutonneuse. Thèse, Mars 1933, N° 41.

PARTELIDES. — Fièvre Boutonneuse à Chypre. **Trop. Dis. Bull.**, 1948, 327.

PELISSIER. — Fièvre rouge congolaise et Rickettsiose en A. E. F. **Bull. Soc. Path. Exot.**, 1954, 311.

PEREPEZ. — Distribution géographique de la Fièvre Boutonneuse. **Trop. Dis. Bull.**, Sept. 1952, 853.

PHILIP. — Transmission du typhus indien par les tiques. **Trop. Dis. Bull.**, 1952, 765.

PICKENS & BELL. — Une substance toxique dans les Rickettsioses du groupe boutonneux pourpré. **Bull. de l'Institut Pasteur**, 1954, 401.

PIERI. — Les fièvres éxanthématiques du littoral méditerranéen. 1 vol., Doin, Edit.

PIERI. — Comité Médical des Bouches-du-Rhône. 17 Juin 1927.

PIERI. — Le virus éxanthématique ou virus boutonneux. **Soc. de Méd. de Marseille**, 22 Juin 1932.

PIERI. — Sérologie de la fièvre éxanthématique. **Provence Médicale**, 17 Juil. 1932.

PIERI. — Formulaire contre les tiques. **Provence Médicale**, 17 Sept. 1932.

PIERI. — Histoire de la Fièvre Boutonneuse. **Marseille Méd.**, Sept. 1938.

PIERI et MOSINGER. — Etude anatomo-pathologique de la papule boutonneuse. Congrès Intern. d'Hygiène Méd. Marseille, 20-25 Sept. 1932.

PIERI et MOSINGER. — Etude anatomique sur la maculo-papule boutonneuse. **Presse Médicale**, 14 Sept. 1935.

PIERI et MOSINGER. — Inoculation au cobaye : les formes inapparentes. (Publication en cours).

PIERI et JOYEUX. — Recherches sur l'hibernation du virus de la fièvre éxanth. Acad. des Sciences, 16 Mars 1931.

PIERI et JOYEUX. — Le lapin réservoir de virus. Acad. des Sciences, 27 Juin 1932.

PIERI et JOYEUX. — Les animaux réservoirs de virus. Congrès d'Hygiène Internationale. Marseille, 24 Sept. 1932.

PIERI et BOINET. — La fièvre éxanthématique du littoral méditerranéen. **J. Méd. Fr.**, Janvier 1929, 15.

PIERI et BOINET. — Epidémie d'éxanthème infectieux de nature méditerranéen observée sur le littoral méditerranéen. **Bull. de l'Acad. de Méd.**, 4 Oct. 1927, 98, N° 31.

PIERI et BOINET. — La fièvre éxanthématique du littoral méditerranéen. Etude clinique. **J. Méd. Fr.**, Janvier 1929.

PIERI et BOINET. — Au sujet de la fièvre éxanthématique du littoral. **Mars. Méd.**, N° 3, 25 Janv. 1928.

PIERI et BOINET. — Fièvre éxanthématique et Fièvre Boutonneuse. **Mars. Médi.**, N° 17, 15 Juin 1930.

PIERI et BOINET. — Notes à propos de quelques nouveaux cas d'éxanthème infectieux. **Le Sud Méd. et Chirurg.**, N° 2074, 15 Août 1927.

PIERI et BOINET. — Fièvre éxanthématique du littoral méditerranéen. **Soc. de Méd. et d'Hyg. Colon.**, 10 Nov. 1927. **J. Mars. Méd.**, 25 Nov. 1927.

PIERI et BOINET. — Au sujet de la fièvre éxanthématique du littoral méditerranéen. **Soc. d'Hyg. et de Méd. Colon.**, 8 Déc. 1927.

PIERI, BOINET et DUNAN. — Recherches nouvelles sur la fièvre éxanthématique du littoral méditerranéen. **Bull. de l'Acad. de Méd.**, N° 33, Oct. 1928.

PIERI, BOINET et DUNAN. — Résultats des récentes recherches sur la fièvre exanthématique. **Mars. Méd., 1928, N° 34, 703.**

PIERI et RAYBAUD. — Fièvre éxanth. avec purpura. **Com. Méd.**, 14 Nov. 1931. **Mars. Méd.**, 25 Nov. 1931.

PIZZILLO. — La Fièvre Boutonneuse méditerranéenne. **Trop. Dis. Bull.** 1951, 1102.

PLETZITY. — Fièvre Boutonneuse en Crimée. **Trop. Dis. Bull.**, 1950, 944.

POINSO. — L'encéphalite boutonneuse. **Presse Médicale**, 16 Juil. 1939, N° 59, 1159.

PREOBRASHENSKI. — Typhus à tiques de l'Est Sibérien. **Trop. Dis. Bull.**, 1947, 898.

PRICE. — Une analyse quantitative des facteurs intervenant dans les variations de virulence des Rickettsies. **Science**, 10 Juil. 1953, N° 3054, 49.

RANQUE. — Le rôle des tiques dans la transmission des Rickettsioses. **Mars. Méd.**, Déc. 1946.

RAYBAUD. — La fièvre éxanthématique arthro-myalgique. **Méd. Pratique**, Fév. 1929.

RAYBAUD. — Trois cas de Fièvre Boutonneuse arthro-myalgique. **Bull. Off. du Com. Méd. des B.-du-Rh.**, 22 Nov. 1929.

RAYBAUD. — Le typhus endémique bénin. **Monde Médical**, 15 Août 1927.

RAYBAUD. — Le typhus éxanthématique en Algérie. Typhus éxanth. et maladie marseillaise. **Algérie Méd.**, Déc. 1927.

RAYBAUD. — La fièvre éxanthématique en Italie. **Mars. Méd.**, 25 Déc. 1929.

RAYBAUD. — Le typhus éxanthématique à Marseille. **Mars. Méd.**, 1920.

RAYBAUD. — Un cas tardif de Fièvre Boutonneuse arthro-myalgique. **Com. Méd. des B.-du-Rh.**, Déc. 1927.

RENAUD. — Un cas parisien de Fièvre Boutonneuse méditerraéenne. **Sem. Hôp. Paris**, 6 Août 1948, 1926.

RODHAIN et BARLOVATZ. — Histologie de l'escarre dans la fièvre pseudo-boutonneuse de la région de Maniema. **Trop. Dis. Bull.**, 1945, 887.

ROUX. — Un cas de Fièvre Boutonneuse méditerranéenne. **Rev. Méd. Suisse Rom., Janv.** 1954, N° 1, 39.

SEDALLIAN, MONNET et VIALTEL. — Deux cas nouveaux de Fièvre Boutonneuse autochtone. **Lyon Méd.**, Août 1945, N° 34-35, 173.

SEDALLIAN et MONNET. — Fièvre Boutonneuse autochtone dans la région lyonnaise. **Lyon Méd., Déc.** 1947, N° 49, 814.

SHKOSBATOV. — Résultats du DVIEM sur le typhus à tiques dans la province de Khabarovsk. **Trop. Dis. Bull.**, 1945, 464.

SIMON . — Traitement de la Fièvre Boutonneuse méditerranéenne par la chlorémycétine et l'auréomycine. Thèse Médicale Bordeaux, 4 Juil. 1951, 131, 649.

SPARROW et DURAND. — Développement dans le poumon des virus typhiques et boutonneux instillés par voie respiratoire. **Arch. Inst. Pasteur Tunis**, 1940, 29, fasc. 1, 1.

STEINITZ. — Fièvre Boutonneuse en Palestine. **Trop. Dis. Bull.**, 1948, 851.

THIODET. — La Fièvre Boutonneuse. **Algérie Méd.** 1938, 649.

THIODET et DUMAZER. — Fièvre Boutonneuse à rechutes. **Algérie Méd.**, 1940, Mai-Août, 90.

THIODET et FABIANI. — La Fièvre Boutonneuse. **E. M. C.** 8104, A, B et C.

VAUCEL. — Les typhus à tiques. **Path. Exot.** 1165.

VIDAL. — Commentaires de 25 observations inédites de Fièvre Boutonneuse. Thèse Médicale Montpellier, 1939, N° 42, 80.

VIOLLE et PIERI. — La Fièvre Boutonneuse in Traité des Maladies Méditerranéennes, 19.

VIOLLE et REYNAUD. — Les procédés de vaccination contre le typhus éxanthématique. Extrait des Archives de Médecine Générale et Coloniale, 1942.

WALSH. — Une épidémie de typhus à tiques en Afrique. **Trop Dis. Bull.**, 1945, 720.

WOLFF. — Nouvelles colorations des Rickettsies. **Bull. Inst. Pasteur**, 1952, 257.

WOLSTENHOLME & GEAR. — Diagnostic sérologique du typhus en Afrique du Sud. **Trop. Dis. Bull.**, 1945, 877.

YAMAMOTO et SUZUKI. — Effet de l'acide para-aminobenzoïque et de quelques antibiotiques sur la toxicité des Rickettsies pour les souris. **Japan J. Expériment. Méd.**, Août 1952, 22, N° 4, 325.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.